

## 위선종의 내시경 절제 후 이시성 재발의 예방을 위한 헬리코박터 제균 치료: 체계적 문헌분석 및 메타분석

연세대학교 의과대학 내과학교실, 강남세브란스병원 소화기내과<sup>1</sup>, 경북대학교 의과대학 내과학교실, 경북대학교병원 소화기내과<sup>2</sup>

김지현<sup>1</sup>, 남수연<sup>2</sup>, 천재영<sup>1</sup>, 윤영훈<sup>1</sup>, 박효진<sup>1</sup>

### *Helicobacter pylori* Eradication and Risks of Metachronous Recurrence after Endoscopic Resection of Gastric Adenoma: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jie-Hyun Kim<sup>1</sup>, Su Youn Nam<sup>2</sup>, Jaeyoung Chun<sup>1</sup>, Young Hoon Youn<sup>1</sup>, Hyojin Park<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul,

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Kyungpook National University Hospital, School of Medicine,  
Kyungpook National University, Daegu, Korea

The effect of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eradication on the development of metachronous recurrence after endoscopic resection (ER) of gastric adenoma is not well defined. The aim of this study was to assess the efficacy of *H. pylori* eradication after ER of gastric adenoma for the prevention of metachronous recurrence. A systematic literature review and meta-analysis were conducted using the databases Ovid-MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, KoreaMed, and KMBASE. Thus, a systematic review and meta-analysis was performed to investigate this relationship. Pooled risk ratio for metachronous gastric lesions with regard to *H. pylori* eradication was calculated, and heterogeneity was also measured. Five eligible studies were finally identified in systematic review, and included in meta-analysis. *H. pylori* eradication was associated with overall 55% lower odds of metachronous events (RR=0.55; 95 % CI 0.34-0.92). Based on the best available evidence, eradication of *H. pylori* can also provide protection against metachronous recurrence after ER of gastric adenoma.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*, Metachronous neoplasms, Stomach neoplasms

## 서 론

헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*, 이하 *H. pylori*) 감염은 무증상 만성 위염부터 소화성 궤양, 위축성 위염 및 장상피화생, 이형성의 단계를 거쳐 위암까지 다양한 위장질환을 유발한다. 위암의 원인인 *H. pylori*에 대한 관심이 높아지면서 제균 치료의 효과에 대한 많은 연구들이 있었고, 특히 위암 예방을 위한 *H. pylori* 제균 효과에 대한 연구들이 이루어졌다. 초기에 *H. pylori* 제균 치료를 시행하는 경우 위암

발생에 예방 효과가 있었지만, 장상피화생, 이형성 등 전암성 병변이 동반된 경우에는 위암 예방 효과가 명확하지 않았다.<sup>1-4</sup> 반면, 조기위암의 내시경 절제술 후 *H. pylori* 제균 치료가 이시성 재발 예방에 효과적인 것은 많은 연구들을 통해 증명되었다.<sup>5-7</sup> 하지만, 위암의 전단계인 이형성 즉, 위선종의 내시경 절제술 이후 이시성 재발 예방에 있어서 *H. pylori* 제균 치료의 효과에 대해서는 아직까지 연구가 부족한 상태이다. 따라서, 본 연구는 위선종의 내시경 제거 후 이시성 재발 예방을 위해 *H. pylori* 제균 치료가 필요한가에 대한 체계적 문헌 고찰과 메타분석을 시행하여 그 근거를 분석해 보고자 한다.

Received: Nov. 3, 2020, Accepted: Nov. 10, 2020  
Corresponding author: Jie-Hyun Kim, MD, PhD  
Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul, Korea, 135-720  
Tel: +82-2-2019-3505, Fax: +82-2-3463-3882  
E-mail: ofilia94@yuhs.ac

## 대상 및 방법

### 1. 문헌 검색 및 선정

적절한 검색어를 선정하여 Ovid-MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, KoreaMed 및 KMBASE에서 문헌 검색을 실시하였고, 검색어는 gastric adenoma, dysplasia, neoplasia, *Helicobacter pylori*, *H. pylori*, eradication, endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, endoscopic resection가 사용되었다. 검색에 공통된 선정기준은 (1) 성인을 대상으로 한 연구, (2) 영어 혹은 한국어로 기술된 문헌, (3) 관찰 연구 혹은 무작위 대조군 연구, 체계적 문헌 고찰 및 메타분석, (4) 2008년부터 2018년까지 발행된 연구, (5) 적절한 결과가 보고된 경우였다. 공통된 제외기준은 (1) 소아나 청소년을 대상으로 한 연구, (2) 적절한 결과가 보고되지 않은 연구, (3) 영어나 한국어가 아닌 경우, (4) 중복으로 게재된 경우(동일 내용으로 다른 저널에 게재 혹은 출판 형태만 차이 있는 경우), (5) 원문 확보가 불가능한 경우, (6) 전문의 의견이나 증례보고, 종설, 진로지침 등이었다. 두 명의 검토자(김지현, 남수연)가 독립적으로 근거 문헌을 찾고 선정하였다. 문헌 선택 과정은 PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)에서 제시한 문헌 선택 흐름도로 정리하였다. 본 연구는 체계적 문헌 고찰 및 메타분석으로 생명윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인이 필요하지 않다.

## 2. 자료 추출 및 질 평가

두 검토자는 표준화된 데이터 추출 양식을 사용하였다. 추출된 데이터는 저자, 논문 출판일, 연구설계 종류, 환자수, *H. pylori* 제균 치료 여부 및 제균 상태, 추적관찰 기간, 이시성 재발 건수 등이 포함되었다. 질 평가는 최종 선택된 문헌의 연구설계에 따라 분류하여 무작위 배정 임상시험 연구는 코크란의 Risk of Bias (RoB)<sup>8</sup> 도구를 사용하였고, 비무

작위 연구는 Risk of Bias Assessment tool for Non-randomised Study (RoBANS)<sup>9</sup>를 사용하였다. 두 검토자의 의견이 일치하지 않는 경우 논의하여 최종 평가를 시행하였다.

## 3. 치료 효과 분석

위선종의 내시경 절제술 후 *H. pylori* 제균된 군과 제균되지 않은 군 사이의 이시성 재발의 발생률을 비교하였다. 연구 결과는 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)으로 *H. pylori* 제균된 군과 제균되지 않은 두 군사이의 위험비(risk ratio, RR)로 보고되었다.

## 4. 통계 분석

위험비 및 95 % CI는 Review Manager (RevMan) 5.3 (version 5.3.5; Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)을 사용하여 *H. pylori* 제균에 따른 이시성 재발 정도를 비교하기 위해 계산되었다. 연구의 이질성은  $I^2$  통계를 사용하여 평가하였고, 출판 편향은 계획하였지만 10개 이상연구와의 비교가 없었기 때문에 평가하지 않았다.

# 결 과

## 1. 문헌 검색 결과 및 연구 선택

문헌 검색을 통해서 총 165개의 연구들이 검색되었고, 이 중에서 중복되는 연구는 없었다. 두 명의 검토자가 연구들의 제목과 초록을 독립적으로 검토하여 주제와 관련 없는 140개의 연구들을 제외하고 총 25개 연구의 논문을 검토하였다(Fig. 1). 이후 선정기준에 부합하지 않거나, 연구 대상 집단이 겹치는 20개의 연구들이 제외된 후 총 5개의 연구가 본 메타분석으로 최종 선정되었다. 지금까지 조기위암 및

**Table 1.** Studies included in meta-analysis

Study	Design	Intervention (event/N)	Control (event/N)	Outcome
Chon 2013 <sup>11</sup>	Retrospective study	Successful eradication (4/85, 4.71%)	Persistent infection (5/44, 11.36%)	Metachronous dysplasia
Shin 2015 <sup>10</sup>	Retrospective study	Eradicated group (10/122, 8.20%)	Non-eradicated or failed group (7/36, 19.44%)	Metachronous dysplasia
Song 2017 <sup>1</sup>	Retrospective study	Eradicated group (9/116, 7.76%)	Non-eradicated group (19/176, 10.80%)	Metachronous neoplasm
Choi 2018 <sup>6</sup>	Randomized study	<i>H. pylori</i> eradication (6/185, 3.24%)	Placebo (13/267, 4.87%)	Metachronous gastric cancer
Choi 2018(2) <sup>7</sup>	Prospective study	<i>H. pylori</i> eradication (1/13, 7.69%)	Placebo (2/14, 14.29%)	Metachronous gastric cancer

*Helicobacter pylori*, *H. pylori*.

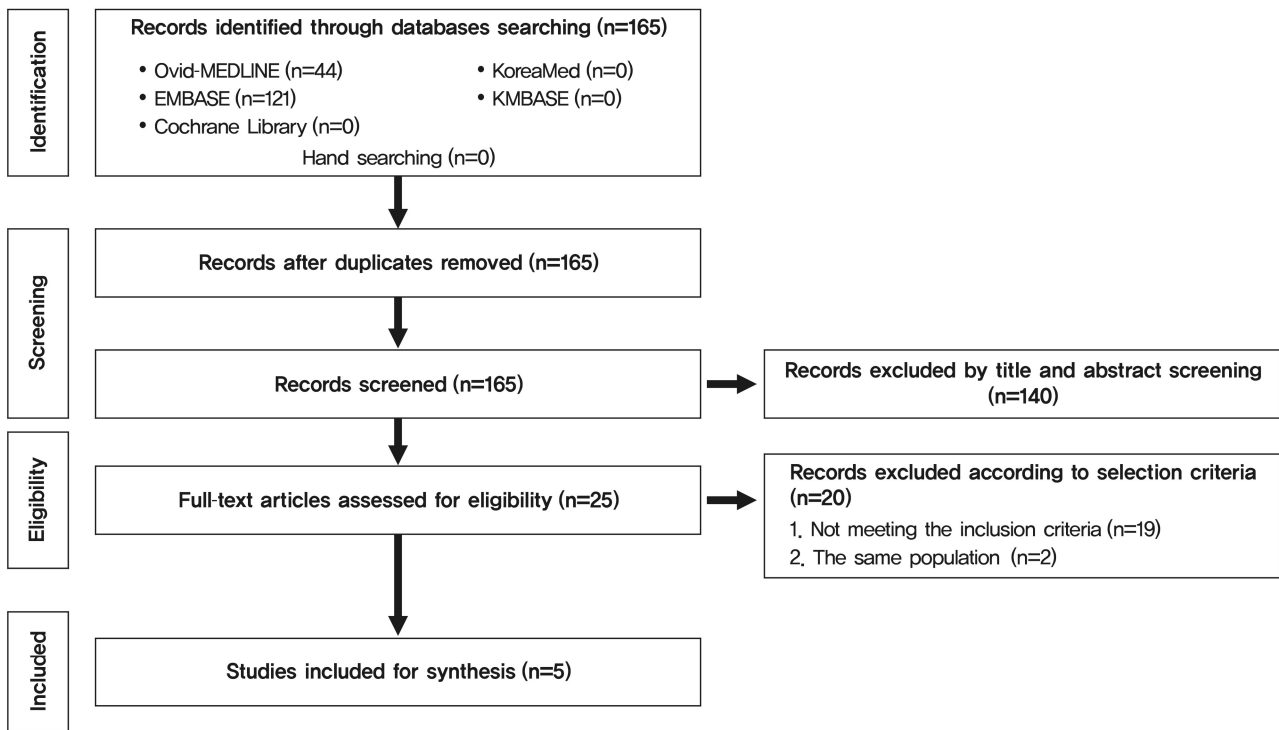


Fig. 1. PRISMA flow diagram.

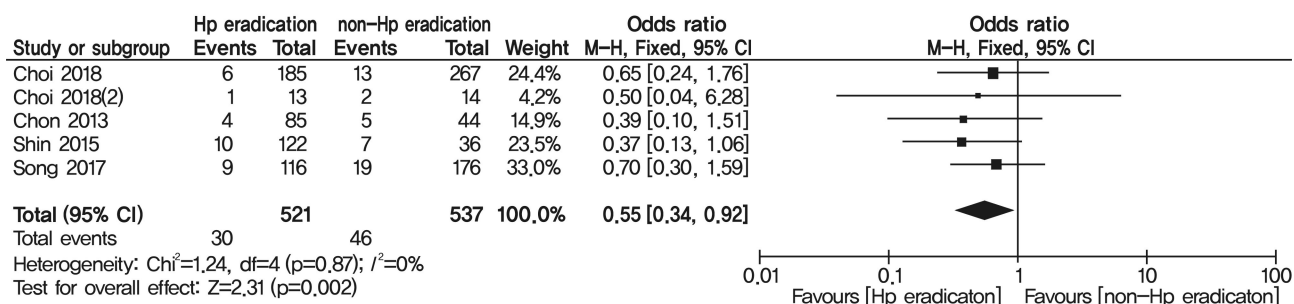
	Selective reporting (reporting bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Outcome evaluation	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Measurement of exposure	Confounding variables	Selection of participants	Participant comparability
Choi 2018	+	+	+	-	+	+	+	+
Choi 2018(2)	+	+	+	-	+	+	+	+
Chon 2013	+	+	+	-	+	+	+	+
Shin 2015	+	+	+	-	+	+	+	+
Song 2017	+	+	+	-	+	+	+	+

Fig. 2. Risk of bias of studies included in meta-analyses.

선종을 포함한 위종양의 내시경 절제술 후 이시성 위암을 예방하기 위한 제균 치료에 관한 두 개의 무작위 연구가 있었다.<sup>6,7</sup> 위선종의 내시경 절제 후 이시성 예방을 위한 헬리코박터 제균 치료에 관한 후향적 연구는 3개가 있었고 모두 국내에서 수행된 연구들이었다(Table 1).<sup>1,10,11</sup> 각 연구의 편향위험도(Risk of bias)는 Figure 2와 같다.

## 2. 위선종 내시경 절제 후 *H. pylori* 제균 치료의 이시성 재발 예방효과

메타분석을 위해 선정된 5개의 연구결과에 따르면 *H. pylori* 제균 치료 후에 이시성 위암의 발생률은 제균되지 않은 군에서보다 낮았다(3.24% vs. 4.87%; 7.69% vs. 14.29%; 7.76% vs. 10.80%; 8.20% vs. 19.44%; 4.71% vs. 11.36%). 이들 연구에 대한 메타분석 결과를 보면 위선종 내시경 절제 후 이시성 재발 예방에 대한 제균 치료의 효과는 통계적으로 유의하였고(OR=0.55, 95% CI 0.34-0.92, p=0.02), 연구들 간의 이질성은 매우 낮았다(I<sup>2</sup>=0%, p=0.87) (Fig. 3). 즉, *H. pylori* 제균 치료는 위선종 내시경 절제 후 이시성 재발을 예방하는데 도움이 된다.



**Fig. 3.** Forest plot of comparison of occurrence of metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric adenoma between *Helicobacter pylori*-eradicated and non-eradicated group. A random effect model was used, and there was no heterogeneity among the studies ( $p=0.87$ ,  $I^2=0\%$ ).

## 고 찰

많은 연구들에 따르면 조기위암의 내시경 절제술 후 *H. pylori* 제균 치료가 이시성 위암의 발생률을 감소시킨다.<sup>5-7</sup> 따라서 조기위암의 내시경 절제술 후 이시성 위암 발생 감소를 위해 제균 치료는 시행되어야 한다. 하지만, 위선종 내시경 절제술 후 이시성 재발 예방을 위한 *H. pylori* 제균 치료의 효과는 명확하지 않았다. 본 메타분석 결과를 토대로 볼 때, *H. pylori* 제균 치료는 위선종 내시경 절제 이후의 이시성 재발 예방에 효과적임을 알 수 있다.

초창기 중국에서 진행된 대규모 전향적 무작위 연구에서는 *H. pylori* 제균 치료를 받은 환자와 위약을 투여받은 환자 사이에 위암 발병률이 비슷하다고 보고했다.<sup>2</sup> 또한 하위 그룹 분석을 통해 *H. pylori* 제균이 전암 병변이 없는 환자에서만 위암 발병을 유의하게 억제하는 것을 보여주었다. 하지만, 여러 연구결과에 따르면 *H. pylori* 제균 치료가 고위험 환자에서의 위암 발병률도 감소시킬 수 있음을 보여주고 있다.<sup>12,13</sup>

조기위암의 내시경 절제술 후 이시성 재발에 대한 위험인자를 보고한 연구결과들을 보면 고령, 지속적인 *H. pylori* 감염, 광범위한 위축성 위염 등이 보고되었다.<sup>14,15</sup> 이는 Correa 가설에 따른 *H. pylori* 감염에 의한 위축성 위염과 장상피화생이 위암 발병과 밀접한 관련이 있는 것과 일치한다.<sup>16</sup>

*H. pylori* 제균이 위선종 내시경 절제 이후 이시성 재발 예방 역할에 대한 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만, 이는 위암의 내시경 절제 이후 이시성 재발 발생 예방의 기전과 동일할 것으로 생각된다. 결국 *H. pylori*가 주변 위점막의 암화 과정을 진행시키는 것을 *H. pylori* 제균 치료로 억제시킨다는 개념이다. 대개 내시경 절제술을 시행 받은 환자들의 주변 위점막은 이전 연구들에서도 보고된 것과 같이 위축성 위염이나 장상

피화생과 같은 위암의 고위험 인자인 만성 변화를 동반한 경우가 많다는 것을 고려할 때, *H. pylori* 제균 치료는 고위험 환자의 위암 발생 예방에 효과적일 수 있겠다.<sup>1,6,7</sup> 내시경 절제술 후 이시성 재발 예방에 있어서 *H. pylori* 제균 치료의 중요성을 분석하기 위해 한 연구에서는 *H. pylori* 제균 치료를 받은 후 이시성 재발이 발생한 군과 발생하지 않은 군을 비교 분석하였다.<sup>17</sup> *H. pylori* 제균 치료에 실패한 경우가 이시성 재발군에서 의미있게 더 많았는데, 특히 조기위암으로 내시경 절제술을 시행받은 군에서는 차이가 없었으나, 위선종으로 내시경 절제술을 시행받은 군의 이시성 재발군에서 *H. pylori* 제균 치료 실패가 더 많이 관찰되었다.<sup>17</sup> 이 연구에서는 장상피화생으로의 진행과 관련 있다고 보고된 위, 장상피 표지(gastric and intestinal epithelial markers) 단백질 발현의 변화를 분석하였다. SHH, SOX2, CDX1, CDX2 단백질 발현을 분석하였는데, SHH 소실은 장상피화생 발생의 초기 변화, CDX 1, 2 단백질은 장상피화생에서 발현, SOX2는 장상피화생이 진행되면서 서서히 감소한다는 기존의 연구 결과들에 근거하였다.<sup>18,22</sup> *H. pylori* 제균 치료 이후 이시성 재발이 발생한 군과 발생하지 않은 군에서의 주변 위점막에서의 발현 차이를 보았을 때, *H. pylori* 제균 후 이시성 재발이 발생하지 않은 군에서 SHH, SOX2 단백질 발현은 증가하였고, CDX2 단백질 발현은 감소하였다.<sup>17</sup> 이 결과를 볼 때 *H. pylori* 제균 치료는 주변 위점막의 전암 과정을 약화(attenuation)시킴으로 이시성 재발을 감소시킬 수 있다고 하겠다. 특히 이 효과는 조기위암으로 내시경 절제를 한 경우보다 위선종으로 내시경 절제를 한 경우에서 가능성이 높음을 보여주었다.

## 결 론

본 연구의 장점은 위선종을 내시경 절제한 경우에 한정해

서 메타분석을 하였다는 점이다. 이전의 연구들은 대부분 조기위암과 위선종을 모두 포함하여 분석하였기 때문에 위선종에서의 효과만을 분석하는 것에는 한계가 있었다. 하지만, 본 연구는 조기위암과 위선종을 포함하여 보고한 국내 전향 연구들에서 위선종만의 결과를 따로 추려 메타분석을 진행하였기 때문에 위선종의 내시경 절제 이후 *H. pylori* 재균 치료의 이시성 재발 예방에 대한 효과를 제대로 평가할 수 있었지만 대상자수가 적은 한계점이 있다.

결론적으로 본 메타분석 결과를 토대로 볼 때, *H. pylori* 재균 치료는 위선종 내시경 절제 이후의 이시성 재발 예방에 효과적임을 알 수 있다. 하지만, 위선종 환자만을 대상으로 한 무작위 대조 연구가 아직 없어 이에 대한 연구가 필요하다.

## 요 약

헬리코박터 파일로리 박멸이 위선종의 내시경 절제술 후 이시성 재발 발생에 미치는 영향은 잘 정의되어 있지 않다. 본 연구의 목적은 위선종의 내시경 절제술 후 헬리코박터 박멸이 이시성 재발 예방에 미치는 효능을 평가하는 것이다. Ovid-MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, KoreaMed 및 KMBASE 데이터베이스를 사용하여 체계적인 문헌 검토 및 메타분석이 수행되었다. 헬리코박터 박멸에 따른 이시성 위병변에 대한 통합 위험비(Pooled risk ratio)를 계산하고 이질성도 측정하였다. 5개의 적절한 연구가 최종적으로 체계적인 검토에서 확인되어 메타분석에 포함되었다. 헬리코박터 박멸은 전체적으로 이시성 재발을 55% 낮출 수 있었다(RR=0.55; 95 % CI 0.34-0.92). 체계적인 문헌 검토 및 메타분석 결과를 바탕으로 헬리코박터 박멸은 위선종의 내시경 절제술 후 이시성 재발 예방에 효과적임을 알 수 있다.

**색인 단어:** 헬리코박터 파일로리, 이시성 종양, 위종양

## REFERENCES

- Song JH, Yang SY, Lim JH, et al. The effect of Helicobacter pylori eradication on the metachronous neoplasm after endoscopic resection for gastric dysplasia. Korean J Gastroenterol 2017;70:27-32.
- Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:187-194.
- Wu CY, Kuo KN, Wu MS, et al. Early Helicobacter pylori eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. Gastroenterology 2009;137:1641-8 e1-2.
- Chen HN, Wang Z, Li X, et al. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. Gastric Cancer 2016;19:166-175.
- Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008;372:392-397.
- Choi JM, Kim SG, Choi J, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. Gastrointest Endosc 2018;88:475-485 e2.
- Choi JJ, Kook MC, Kim YI, et al. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. N Engl J Med 2018;378:1085-1095.
- Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011;343:d5928.
- Kim SY, Park JE, Lee YJ, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. J Clin Epidemiol 2013;66:408-414.
- Shin SH, Jung DH, Kim JH, et al. Helicobacter pylori eradication prevents metachronous gastric neoplasms after endoscopic resection of gastric dysplasia. PLoS One 2015;10:e0143257.
- Chon I, Choi C, Shin CM, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent dysplasia development after endoscopic resection of gastric dysplasia. Korean J Gastroenterol 2013;61:307-312.
- Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. Am J Gastroenterol 2005;100:1037-1042.
- Takenaka R, Okada H, Kato J, et al. Helicobacter pylori eradication reduced the incidence of gastric cancer, especially of the intestinal type. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:805-812.
- Kwon YH, Heo J, Lee HS, et al. Failure of Helicobacter pylori eradication and age are independent risk factors for recurrent neoplasia after endoscopic resection of early gastric cancer in 283 patients. Aliment Pharmacol Ther 2014;39:609-618.
- Hanaoka N, Uedo N, Shiotani A, et al. Autofluorescence imaging for predicting development of metachronous gastric cancer after Helicobacter pylori eradication. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:1844-1849.
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 1988;48:3554-3560.
- Jung DH, Kim JH, Lee YC, et al. Helicobacter pylori eradication reduces the metachronous recurrence of gastric neoplasms by attenuating the precancerous process. J Gastric Cancer 2015;15:246-255.
- Shiotani A, Uedo N, Iishi H, et al. Re-expression of sonic hedgehog and reduction of CDX2 after Helicobacter pylori

- eradication prior to incomplete intestinal metaplasia. *Int J Cancer* 2007;121:1182-1189.
19. van den Brink GR, Hardwick JC, Nielsen C, et al. Sonic hedgehog expression correlates with fundic gland differentiation in the adult gastrointestinal tract. *Gut* 2002;51:628-633.
  20. Shiotani A, Iishi H, Uedo N, et al. Evidence that loss of sonic hedgehog is an indicator of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis progressing to gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2005;100:581-587.
  21. Mizoshita T, Inada K, Tsukamoto T, et al. Expression of CDX1 and CDX2 mRNAs and relevance of this expression to differentiation in human gastrointestinal mucosa—with special emphasis on participation in intestinal metaplasia of the human stomach. *Gastric Cancer* 2001;4:185-191.
  22. Tsukamoto T, Inada K, Tanaka H, et al. Down-regulation of a gastric transcription factor, SOX2, and ectopic expression of intestinal homeobox genes, CDX1 and CDX2: inverse correlation during progression from gastric/intestinal-mixed to complete intestinal metaplasia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:135-145.